



МИНИСТЕРСТВО **ЗДРАВООХРАНЕНИЯ** БССР
МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

НАСЛОВСКАЯ АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА

СОСТОЯНИЕ **ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА**
В ПЕЧЕНИ И ПОЧКАХ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ
КРЫС ТИАМИНОМ

03.00.04 – Биохимия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата **медицинских** наук

Минск – 1991

Работа выполнена в Гродненском государственном медицинском институте

Научный **руководитель** – кандидат медицинских наук,
доцент Н. К. Лукашик

Официальные оппоненты – доктор **биологических** наук,
старший научный сотрудник
З. В. Горбач

– доктор медицинских наук,
профессор В. Г. Колб

Ведущая организация – Институт питания АМН СССР, Москва

Защита состоится " " 1991 г. в _____
часов на заседании **специализированного** совета К 077.01.02
по **присуждению** ученой степени кандидата наук в Минском
государственном медицинском институте (220116, Минск,
проспект **Лазеринского, 83**)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Минского
медицинского института

Автореферат разослан _____ " 1991 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат **биологических** наук,
старший научный **сотрудник**

Л. А. Мелентович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Глюконеогенез (ГНГ) играет важную роль в удовлетворении энергетических потребностей тканей. Значение этого процесса для организма особенно **возрастает** при голодании и сахарном диабете, когда активируются ключевые ферменты пути глюкозообразования: **глюкозо-6-фосфатаза** (Г6фаза), **фруктозо-1,6-дифосфатаза** (ФДфаза) и **фосфоенолпируваткарбоксикиназа** (ФЕПКаза) (Кендыш И.Н., 1985; Селиг .., 1985). Витамины группы В и, в частности, тиамин контролируют ряд ферментов углеводного обмена. Достаточно подробно изучено влияние витамина и его недостаточности на катаболизм глюкозы (Лукашик Н.К., 1964; Островский 1975, 1987; Горбач З.В. и др., 1981). Обнаруженные при этом изменения, обмене промежуточных продуктов могут сказываться и на анаболической части углеводного метаболизма - глюконеогенезе. Кроме этого, при различном насыщении организма тиаминотмечены сдвиги в обмене соединений, являющихся модуляторами ГНГ: макроэргов (Разумович А.Н., 1972; Мандрик К.А., 1976), нетиаминовых коферментов (Войтечко В.И., 1966), субстратов (Виноградов В.В., 1984; Островский Ю.Л. и др., 1987), ионов (Гудз З.Ж., 1966), гормонов (Еуко В.У. и др., 1983; Виноградов В.В., 1984; Струмило С.А., Виноградов В.В., 1988). Показано также воздействие витамина на ферменты, которые, как и ферменты ГНГ, не являются тиаминзависимыми. Все это не исключает **возможности** как **прямых**, так и **опосредованных регуляторных** влияний витамина на процесс **синтеза глюкозы**.

Однако функционирование ГНГ в условиях различной **обеспеченности** организма тиаминот **фактически не изучено**; имеющиеся в литературе данные фрагментарны и **противоречивы** (Доста Г.А., 1966; Виноградов В.В., 1984; Paquet R.J., Mehltal M.A., Ramakrishnan S. et al., 1975; Beliveau, Freedland R.A., 1980; Moore L., 1983), что не позволяет анализировать их взаимосвязанно.

Важно подчеркнуть, что **сахарному диабету** как модели стимулированного глюконеогенеза сопутствуют явления **тиаминного дефицита** (Островский Ю.М., 1975; Сергиенко А.А., 1984; Чобитко В.Г. и др., 1986). Несмотря на значительный вклад ГНГ в развитие диабетической гипергликемии совершенно не изучена

активность ферментов синтеза глюкозы при использовании витамина B_7 в лечении заболевания.

Цель и задачи исследования. Все вышеизложенное позволило считать целесообразным изучение особенностей базального и стимулированного ГНГ в печени и почках крыс при различной обеспеченности организма тиаминном. Для выполнения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- определить активность **ключевых ферментов** синтеза глюкозы в печени и почках крыс с нормальным и стимулированным ГНГ (**голодание или диабет**)
 - а) при пищевой **недостаточности** тиамина,
 - б) при **введении** антивитамина B_7 окситиамина (ОТ) в дозах, вызывающих состояние **гипо- или авитаминоза**,
 - в) при **повышенной** обеспеченности организма тиаминном;
- **изучить интенсивность** ГНГ по суммарной наработке глюкозы из меченого субстрата **гомогенатами** печени и почек крыс при остром **окситиаминовом** авитаминозе или **введении** лечебной дозы тиамина.

Научная новизна работы. Установлено, что **15-суточный** пищевой дефицит витамина B_7 сопровождается снижением активности **ключевых ферментов** ГНГ в печени и почках. Показано аналогичное изменение активности **ферментов** в тканях крыс при гиповитаминозе, **вызванном окситиамином**. Отмечено противоположное влияние длительных **девитаминизирующих** воздействий (пищевой дефицит тиамина или применение малых доз ОТ) и введения лечебных доз **витамина** на ферменты синтеза глюкозы в печени животных с **базальным** ГНГ. Получены новые данные о **снижении** тиаминном активности **ФДФазы и ФЕПазы** в печени, а также **ГФазы** в почках у крыс с **аллоксановым диабетом**. Результаты **исследования** впервые позволили **проанализировать** возможные **регуляторные взаимосвязи между** процессом ГНГ и метаболическими сдвигами, возникающими в организме при различной обеспеченности витамином, а также проследить потенциальные пути превращения интермедиатов ГНГ, в зависимости от характера **моделируемого** состояния, с учетом уже известных изменений, вызываемых избытком или недостатком **тиамина** на других участках **обмена** веществ.

Теоретическое и практическое значение результатов работы

Полученные данные об изменении интенсивности ГНГ в зависимости от различной обеспеченности тиаминем **расширяют представления** о биологической роли этого витамина и его регуляторных функциях в обмене веществ.

Установленное нарушение функционирования **глюкснеогенеза** при тиаминдефицитных состояниях указывает на целесообразность рационального использования витамина в **лечебной** практике для профилактики расстройств процесса **глюкозообразования** в организме.

Данные о снижении активности ферментов ГНГ длительным введением тиамина животным с **аллоксановым** диабетом расширяют патогенетические обоснования применения витамина для **эффективной** коррекции нарушений углеводного обмена в **комплексной** терапии этого заболевания.

Апробация работы. **Материалы** диссертации доложены и обсуждены на 3-й Гродненской областной конференции молодых ученых и специалистов **"Молодежь и научно-технический прогресс"**, Гродно, **1986**; 23-м съезде **Польского Биохимического Общества**, Белосток (Польша), **1987**; 5-й Гродненской областной конференции **МУиС "Молодежь в ускорении научно-технического прогресса"** Гродно, **1988**; 25-м съезде **Польского Биохимического Общества, Торунь** (Польша), **1989**; 3-й Республиканской конференции **"Медико-биологические аспекты повреждения и компенсации. Проблемы алкоголизма и здоровый образ жизни"**, Гродно, **1989**; 6-й Гродненской областной конференции **МУиС "Наука - практике"**, Гродно, **1990**.

Публикации. По теме диссертации опубликовано **12** работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на **166** страницах машинописного текста и состоит из **введения**, обзора литературы, описания методов исследования, изложения результатов и их обсуждения (3 главы), заключения, выводов и списка использованной литературы, включающего **III** отечественных и **103** работы зарубежных авторов. В тексте диссертации приводятся **II** таблиц и 4 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Экспериментальные модели. Исследования проведены на **173** белых беспородных крысах-самцах **массой 180-220 г**. Все животные, кроме специально оговоренных групп, находились на полноценном рационе **вивария** и голодали **12 ч** (контроль) либо **48 ч** (для стимуляции **ГНГ**).

Тиаминдефицитные состояния вызывали несколькими способами. Пищевую **В₁-недостаточность** воспроизводили содержанием животных в течение **15 дней** на бестиаминовом **рационе (Островский Л.М., 1979)**, составленном с учетом рекомендаций Института питания АМН СССР (**Покровский А.А., 1979**). Контрольная группа, получавшая аналогичную диету с включением **витамина В₁**, находилась на **сгаренном кормлении**. Развитие **тиаминовой недостаточности** у опытных крыс, соответствующее естественной динамике **девитаминизации** организма, подтверждалось (**Brin M. et al., 1960**) снижением на **40%** активности **транскетолазы эритроцитов**. В другом варианте опыта **вызывали острый В₁-авитаминоз** подкожным введением нейтрализованного раствора ОТ в дозе **200 мг/кг** массы тела двукратно через **12 ч**, что исключало влияние **пищевых факторов** на моделируемое состояние. Забой осуществляли через **48 ч** после 1-й инъекции, в течение всего этого периода животные не получали пищи. Для воспроизведения **оксигиаминового В₁-гиповитаминоза** антивитамины назначали с питьевой водой на протяжении **15 дней** в дозе **4 мг/кг** массы тела в день. Контрольная группа потребляла с **водой** тиамин из расчета **20 мкг** в сутки на крысу.

Насыщение организма витамином достигалось путем подкожного введения животным **тиамина** на **7 час** однократно в лечебной **дозе (0,5 мг/кг)** или **посредством** курсового назначения такой же дозы **витамина** на протяжении **12 дней** (забой спустя **7 час** от последней инъекции). Аллоксановый диабет у крыс вызывали после 2-суточного **голодания** введением аллоксана (**150 мг/кг**) (**Гаранов В.Г. и др., 1983**).

Эвтаназию животных проводили под эфирным наркозом путем **вскрытия брюшной аорты**.

Методы исследования. В **супернатантах гомогенатов** печени и коркового слоя почек определяли активность **ГГТ** по ме

тоду Koide H., Oda T. (1959) в модификации Доста Г.А., Остро-
вского Ю.М. (1962); ГДЛазы - по методу, предложенному Мильма-
ном Л.С. и др., 1974; ФЕПКазы - по методике Панина И.Е. и
др., 1977. Центрифугирование гомогенатов проводили в течение
10 мин при 10000g для ГДЛазы и 18000g для остальных фермен-
тов. Активность транскетолазы эритроцитов определяли по
Brush F.H. et al. (1958), белок - по Lowry et al. (1951)
глюкозу - глюкозооксидазным методом с использованием набора
реактивов "Лаксма" (ЧССР). Синтез глюкозы из 2- С-пирувата
гомогенатами тканей оценивали по удельной радиоактивности
моносахарида по методике Венгрова П.Р. и др. (1987). Радиоак-
тивность измеряли сцинтилляционным счетчиком "Mark - 2",
Nuclear Chicago, США. Статистическую обработку результатов
проводили по методам, описанным Рокецким П.Ф. (1973).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Активность ферментов ГНГ у крыс с пищевой недостаточно-
стью тиамина. Содержание животных в течение 15 дней на сестн
аминовой диете сопровождалось снижением активности ключевых
ферментов глюкозообразования в печени и почках крыс как с
нормальным, так и со стимулированным голоданием глюконогоне-
зом. Исключение составляла ФЕПКаза почек, активность которой
возрастала в группе тиаминдефицитных животных и не изменя-
лась у голодных крыс при недостаточности витамина (рис. 1).
Полученные результаты согласуются с данными других авторов,
показавших снижение синтеза глюкозы срезами коры почек (Pa-
quet R.J., Mehlmam M. A., 1972; Ramakrishnan S. et al., 1975)
и гепатоцитами (Beliveau G.P., Freedland R.A., 1980) крыс с
алиментарным дефицитом тиамина в те же сроки эксперимента.

Более низкие абсолютные значения активности большинства
ферментов у животных с пищевым гиповитаминозом можно объяс-
нить повышенным распадом белка при этом состоянии (Спири-
чев В.Е., 1966; Liang C.-C., 1962; Chakrebarti S.H., Fan-
dit V.I., 1969), а также уменьшением у тиаминдефицитных крыс
уровня циклического аденозинмонофосфата (Бохоров О. и др.,
1982), участвующего в гормональной стимуляции ГНГ при голода-
нии. Отсутствие снижения активности ФЕПКаза в почках при не-
статочности витамина В₁ как у сытых животных, так и у голод-

ных может являться следствием стимуляции азотистого катаболизма (Рысс С.М., 1963), приводящего к сдвигу pH в сторону ацидоза, который контролирует (активирует) ФЕНКазу почек (Кондыш И.Н., 1985; Iynedjian P.B. et al., 1975), но не печени.

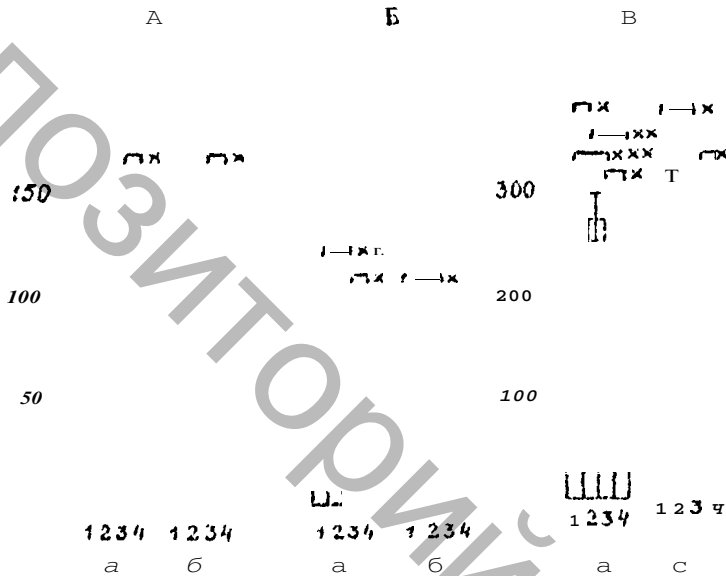


Рис. 1. Активность ГСлазы (Л), ФДлазы (В) и ФЕНКаза (В) (в процентах к контролю) в печени (а) и почках (б) у крыс с пищевой недостаточностью тиамин.

Примечание: 1 - парное кормление (контроль), 2 - парное кормление + голодание 48 ч; 3 - тиаминдефицитная диета, 4 - тиаминдефицитная диета + голодание 48 ч. Указателями X, XX, XXX показаны достоверные различия в сравниваемых группах; X - $P < 0,001$; xx - $P < 0,005$; xxx - $P < 0,01$.

Особенности функционирования при введении окситиамина. Постепенное насыщение тканей окситиамином при длительном (15 дней) поступлении с питьевой водой антивитамина в малых дозах (4 мг/кг) приводит к медленному выключению функции тиамин. Достигнутая глубина тиаминовой недостаточности формирует в организме метаболическую картину, во многом идентичную пищевому дефициту витамина В₁ (Островский Ю.М. и др., 1984,

1987; Deane H.W., Shaw J.H., [1974]. В связи с этим не случайным, по-видимому, является аналогичный профиль активности некоторых ферментов ГНГ при двух формах гиповитаминоза: как и при пищевой В₇-недостаточности, применение малых доз ОТ сопровождается снижением активности Г6Фаза и ФЕПКаза в печени, но активацией ФЕПКаза в почках (табл. I).

Таблица I.

Активность ферментов глюконеогенеза в тканях крыс при окситиаминовом гиповитаминозе (4 мг/кг с питьевой водой в течение 15 дней) (n=8)

	Г6Фаза (нмоль Ф _н /мин·мг	ФДФаза белка)	ФЕПКаза (нмоль ФЕП/н ·мг белка)
<u>п е ч е н ь</u>			
Контроль	14,4±0,7	55,6±4,5	22,5±1,7
Окситиамин	11,9±0,5 ^x	53,1±1,4	15,2±1,4 ^{xx}
<u>п о ч к и</u>			
Контроль	13,0±0,7	146,9±20,4	50,3±1,9
Окситиамин	13,3±0,9	127,2±4,6	60,8±1,8 ^{xx}

Примечание: x - P<0,01; xx - P<0,005; здесь и в табл. 3 и 5 Ф_н - фосфат неорганический, ФЕП - фосфоенолпируват.

Качественно иное действие на ферменты ГНГ оказывает применение **высоких** доз антивитамина (200 мг/кг с интервалом 12 ч), **вызывающих** острый окситиаминовый В₇-авитаминоз и устраняющих фактор **постепенности** развития биохимических изменений, который присутствует при воспроизведении **вышеназванных** форм гиповитаминоза. У голодных крыс антивитамин через 48 ч **после** первой инъекции угнетает активность ФЕПКаза почек без заметного влияния на ферменты печени (рис. 2). ФДФаза почек **активируется** только при сочетанном воздействии **голодания и ОТ**.

Складывается впечатление, что активация **окситиамином** **пируваткарбоксилазы** (Островский Ю.М. и др., 1984) и **увеличение** вследствие этого образования оксалоацетата **приводит** к разделению потока субстратов в печени между ГНГ и **циклом трикарбоновых** кислот, о чем **свидетельствуют** довольно **высокий уровень** активности ФЕПКаза, с одной стороны, и **накопление субстратов** цикла Кребса, с другой (Караедова Л.М., 1986). В почках, где

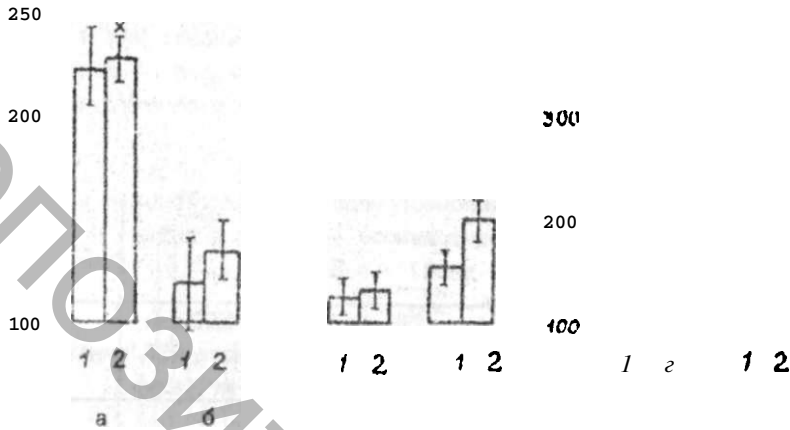


Рис. 2, Активность Г6Фазы (А), ФДФазы (Б) и ФЕПКаза (В) (в процентах к контролю) в печени (а) и почках (б) при 2-суточном окситиаминовом В₁-авитаминозе у голодных крыс.

Примечание: 1 - голодание 48 ч, 2 - голодание + окситиамин (200 мг/кг дважды через 12 часов). Достоверные различия обозначены: по сравнению с контролем x - $P < 0,001$, xx - $P < 0,005$, xxx - $P < 0,02$; ' ' - между указанными группами, $P < 0,05$.

основное количество пирувата окисляется до CO_2 и где содержится менее 1/5 пируваткарбоксилазы, по сравнению с печенью (Heath D.F., Threlfall C.J., 1968), в условиях сниженной окситиамином активности ФЕПКаза образующийся оксалоацетат утилизируется преимущественно в цикле трикарбоновых кислот, чему способствует активация антивитамином липолиза и повышение о крови количества жирных кислот (Островский В.М. и др., 1987), активно захватывающихся почками и окисляющихся до ацетил-КоА.

На фоне голодания большие дозы ОТ не оказывают влияния на синтез монсахарида гомогенатами печени (табл. 2). Это соответствует результатам по определению активности ферментов ГНГ (рис. 2). Продукция глюкозы гомогенатами почек при

этом **значительно увеличивается** (табл. 2). Последнее явление, тем не менее, не противоречит данным о снижении активности ФЕПКазы в почках под действием антивитамина. Наоборот, это **свидетельствует** о том, что уменьшение активности фермента не связано со **снижением количества** ферментного белка, а обусловлено, вероятно, устранением возможности почек захватывать и окислять жирные кислоты крови до **ацетил-КоА** в условиях инкубации **гомогенатов in vitro**. При этом здесь поток субстратов от **пирувата** через оксалоацетат идет в почках в **направлении** конечного этапа **гликозообразования**.

Таблица 2.

Удельная активность глюкозы (имп/мкмоль за 1 мин), образованной из меченого пирувата гомогенатами тканей через 48 ч после введения крысам **окситиамина** (200 мг/кг дважды с **интервалом** 12 ч)

Показатель в тканях	Контроль	I Голодание	II От + голодание
Печень	3940±542 (4)	17634±1679 (4)	16247±1044 (Б)
P ₁		<0,001	<0,001
P ₂			>0,5
Почки	2349±462 (4)	9050±2107 (4)	23429±1908 (5)
P ₁		<0,05	<0,001
P ₂			<0,005

Примечание: P₁ - при сравнении с контролем, P₂ - между группами. Здесь и в табл. 3 и 5 в скобках - количество животных в группе.

Состояние ГНГ в тканях крыс при введении лечебных доз тиамина. Высокая биологическая активность **тиамина** и его широкое применение для коррекции **гиповитаминозных состояний** побудили исследовать функционирование ГНГ в условиях **дополнительной витаминизации** организма. **Однократная инъекция** лечебной дозы (0,5 мг/кг) **витамина В₁** через час повышала **активность ГСБ** в печени при снижении **активности ФД** в печени и почках (рис. 3). **Активированные** голоданием **ферменты печени** и **ФЕПКаза** почек не изменялись лечебной дозой **тиамина**. Однако нечувствительная к **стимулирующему** влиянию голодания **ГСБ** почек **акти-**

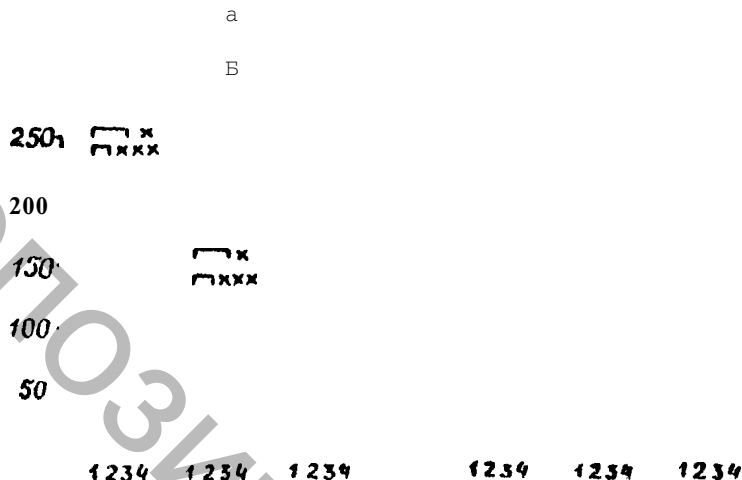


Рис. 3. Активность Г6Фазы (А), ФДФазы (Б) и МДДФазы (В) (в процентах к контролю) о печени (а) и почках (б) у крыс через 1 час после однократного введения тоамина.

Примечание: 1 - физиологическая доза (0,05 мг/кг) тиамин-на (контроль), 2 - лечебная доза (0,5 мг/кг) тиамин (опит); 3 - голодание (48 ч) контрольных животных, 4 - голодание (48 ч) подопытных животных. Достоверные различия между сравниваемыми группами обозначены указателем —; х - $P < 0,001$; xx - $P < 0,02$; xxx - $P < 0,05$.

вировалась после введения витамина у голодавших 48 ч крыс. Поскольку через 1 час после инъекции накопление тиамин-на в тканях достигает максимума (Розанов А.Я., 1978), можно связывать наблюдаемые изменения активности ферментов ППГ с вводимым соединением. Есть основания полагать, что путь метаболизма тиамин-на по тиол-дисульфидному механизму причастен к модификации сульфгидрильных групп ФДФазы, возможно, через посредство других тиосоединений (Халмуратов А.Г. и др., 1982; Tejwani G.A., 1983; Sáez G.F. et al., 1987). Активация Г6Фазы может иметь адаптивное значение, проявляющееся в ответ на стимуляцию тиамин-ном поглощения глюкозы из крови тканями (Лукашин Н.К., 1964).

В обычных условиях протекания ГНГ однократная инъекция

витамина увеличивает **глюкозообразование** гомогенатами печени, но не изменяет в **гомогенатах** почек (табл. 3). Это соответствует активности фермента конечного этапа синтеза **глюкозы** - **Г6Фазы** - в указанных органах (рис. 3) и свидетельствует о том, что снижение **активности Г6Фазы**, вероятно, на связано с **уменьшением** количества фермента и не лимитирует процесс **глюконеогенеза**.

Таблица 3.

Удельная **активность** **глюкозы** (мм/милемоль за 1 мин), образованной **меченого пирувата** гомогенатами тканей через 1 час после **однократного** введения **к мышам** **тиамина** (0,5 мг/кг) ($n=5$)

Группы животных	Печень	Почки
Контроль	4414 \pm 371	2695 \pm 231
Тиамин	13607 \pm 477 ^x	3224 \pm 376
Голодание	17254 \pm 2058 ^x	6139 \pm 1416 ^{xx}
Голодание + тиамин	29545 \pm 1398 ^x ₀₀	11426 \pm 716 ^x ₀₀

Примечание: при **сравнении** с контролем x - $P < 0,001$,
xx - $P < 0,05$; при **сравнении** с группой голодных животных
o - $P < 0,005$, oo - $P < 0,02$.

В **группе** голодных крыс **тиамин** **увеличивает** синтез **глюкозы** гомогенатами тканей (табл. 3). Складывается впечатление, что **витамин B₁** способен **оказывать** влияние на ГНГ только при **достаточно** высоком субстратном окружении пути и что **некоторые** метаболиты, возможно, **опосредуют** действие **тиамина** на ферменты синтеза **глюкозы**.

Курсовое (12 дней) введение **витамина B₁** (0,5 мг/кг) здоровым крысам **активировало** (через час от последней инъекции) ферменты ГНГ в печени и не изменяло в почках (табл. 4). Интересно отметить, что длительное **насыщение** организма **тиамином** оказывало на ферменты печени действие, противоположное по **направленности** эффектам **гиповитаминизирующих** влияний на ферменты синтеза **глюкозы** в этом органе.

Поскольку почки **накапливают** **тиамина** меньше, чем печень, и быстрее **теряют** его (Островский В. М., 1975), логично ожи-

дать в печени более **значительные**, чем в почках, метаболические **изменения** в присутствии вводимого соединения. Возможность **стимуляции** витамином биосинтеза белка и нуклеиновых кислот (Горбач В.В., Островский Ю.М., 1975) позволяет предполагать участие **тиамина** в интенсификации синтеза ферментов **ПГ** в печени.

Таблица 4.

Активность ферментов **глюконеогенеза** в тканях крыс при **длительном** введении тиамина (0,5 мг/кг 12 дней)

Группы животных	Г6Фаза (нмоль Ф /мин·мг белка)	ФДФаза (нмоль ФДП/мин·мг белка)	ФЕПФаза (нмоль ФЕП/мин·мг белка)
Контроль	11,6±0,8 (7)	87,6±2,2 (7)	41,4±3,6 (6)
Тиамин	15,1±1,0 (7) ^x	101,1±3,5 (7) ^{xx}	56,6±2,9 (6)
п о ч к и			
Контроль	15,6±1,0 (7)	153,3±6,1 (6)	84,1±5,3 (7)
Тиамин	18,7±1,3 (7)	150,9±7,4 (7)	81,4±4,6 (7)

Примечание: x - $P < 0,02$, xx - $P < 0,01$.

Таблица 5.

Активность ферментов **глюконеогенеза** в тканях при **назначении** тиамина (0,5мг/кг 12 дней) **животным** с **аллоксановым** диабетом

Группы животных	Г6Фаза (нмоль Ф ₆ /мин·мг белка)	ФДФаза (нмоль ФДП/мин·мг белка)	ФЕПФаза (нмоль ФЕП/мин·мг белка)
п е ч е н ь			
Диабет	19,5±1,0 (7)	101,6±1,3 (6)	68,5±2,3 (6)
Диабет+тиамин	18,8±0,6 (7)	79,0±4,2 (6)	52,3±4,3 (7)
Р		<0,001	<0,01
п о ч к и			
Диабет	21,3±0,07 (7)	169,2±2,2 (6)	126,0±5,4 (7)
Диабет+тиамин	16,6±1,7 (6)	164,9±12,9(6)	152,4±15,0 (7)
Р	<0,05		

Метаболическое сходство между **голоданием** и **сахарным** диабетом позволяет рассматривать данное **заболевание** как модель стимулированного глюконеогенеза. Курсовое введение лечебных доз витамина животным с аллоксановым диабетом **сопровождалось** через час от последней **инъекции** снижением активности **Г6Фазы** в почках, **ФДФазы** и **ФЕПКазы** в печени (табл. 5).

Не исключено, что **способность** **тиамина** активировать **про-**никновение глюкозы в ткани (Лукашик Н.К., 1964) приводит к **ингибированию** активности энзимов **ГНГ** (Кендыл И.Н., 1985). Изменение витамином потока метаболитов по пути **глюконеогене-**за-гликолиза и аэробного окисления **субстратов** (Захарова А.В. 1959; Лукашик Н.К., 1964) может служить **дополнительным** **ис-**точником для удовлетворения энергетических **потребностей** тка-ней, что особенно важно для клеток диабетического организма.

В ы в о д ы

1. Состояние глюконеогенеза в печени и почках крыс за-**висит** от насыщения организма тиамином.

2. У животных как с нормальным, так и со стимулирован-**ным** **глюконеогенезом** при пищевой недостаточности витамина **B₁** снижается активность **глюкозо-6-фосфатазы** и **фруктозо-1,6-ди-**фосфатазы в печени и почках, а также **фосфоенолпируваткарбокс-**икиназы в печени. Активность **фосфоенолпируваткарбоксикина-**зы **почек** **повышается** при дефиците тиамина.

3. Курсовое введение витамина в терапевтических дозах **здоровым** крысам активирует ферменты глюконеогенеза в печени, но не изменяет в почках. У животных с аллоксановым диабетом аналогичное применение тиамина сопровождается снижением ак-**тивности** **глюкозо-6-фосфатазы** в почках, **фруктозо-1,6-дифос-**фатазы и **фосфоенолпируваткарбоксикиназы** в печени.

4. У **неголодавших** крыс однократная лечебная доза витами-**на B₁** активирует в печени **глюкозо-6-фосфатазу** и способствует более интенсивному синтезу глюкозы **из** меченого субстрата. **Разовая** инъекция лечебной дозы тиамина не изменяет актив-**ность** стимулированных голоданием ферментов **печени** и **почек**, но увеличивает образование глюкозы из **пирувата** **гомогенатами** тканей.

5. При остром окситиаминовом авитаминозе, развивающемся на фоне 48-часового голодания животных, угнетается активность фосфоенолпируваткарбоксикиназы почек и увеличивается синтез глюкозы из меченого субстрата гомогенатами органа.

6. Потребление антивитамина B_1 с питьевой водой (4 мг/кг 15 дней) снижает активность глюкозо-6-фосфатазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы в печени и активизирует фосфоенолпируваткарбоксикиназу в почках.

7. Рациональное использование витамина B_1 целесообразно не только для активации тиаминзависимых ферментов, но и для нормализации процессов глюкозообразования в организме.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНЫ
В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

1. Кирилук А. Г., Кедрик В. В., Масловская А. А. Транспорт тиамин и активность АТФаз кишечника у животных с пищевым полигиповитаминозом и аллоксановым диабетом // Взаимоотношение водорастворимых витаминов и участие их в обмене веществ при патологических процессах: Сборник научных трудов/ Ред. колл. Н. К. Лукашик (отв. ред.) и др. - Гродно, 1983. - С. 23-28.

2. Масловская А. А. К оценке активности ферментов глюконеогенеза при введении высоких доз окситиамина // Молодежь и научно-технический прогресс: Тезисы докладов III Гродненской областной конференции молодых ученых и специалистов. - 1986. - С. 73-74.

3. Łukaszuk H. K., Masłowska A. A. Glukoneogeneza w tkankach zwierząt przy niedoborze witaminy // 23 Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego: Streszczenia komunikatów zjazdowych II. - Białystok, 1987. - 3. 375.

4. Масловская А. А., Климович В. В., Лукашик И. К. Активность ферментов глюконеогенеза при пищевой недостаточности тиамин // Вопросы питания. - 1988. - № 1. - С. 46-49.

5. Климович В. В., Масловская А. А. Активность ферментов глюконеогенеза и пентозофосфатного пути при остром панкреатите у крыс с B_1 -недостаточностью // Молодежь в ускорении научно-технического прогресса: Материалы V Гродненской

областной конференции молодых ученых и специалистов. - Гродно, 1989. - С. 21.

6. Масловская А. А. Состояние глюконеогенеза в тканях крыс при введении в организм тиамин // Молодежь в ускоренном научно-техническом прогрессе: Материалы Угродненской областной конференции молодых ученых и специалистов. - Гродно, 1989. - С. 27.

7. Masłowska A. A., Łukaszuk N. K. Aktywność niektórych enzymów glukoneogenezy i szczurów karmionych beztiaminową paszą // 25 Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemiczne Materiały. - Toruń, 1989. - S. 218.

8. Масловская Л. А., Лукашик Н. Н. Влияние стресса и активность ферментов глюконеогенеза у крыс с дефицитом водорастворимых витаминов // Здравоохранение Белоруссии. - 1990. - № 7. - С. 31-34.

9. Масловская А. А. Особенности глюконеогенеза в тканях крыс при лечении диабета тиамин // Медико-биологические аспекты повреждения и компенсации. Проблемы алкоголизма и здорового образа жизни: Тезисы докладов III республиканской конференции молодых ученых и специалистов. - Гродно, 1989. - С. 61.

10. Масловская А. А., Лукашик Н. К. Активность некоторых ферментов синтеза глюкозы при введении тиамин животным с нормальным и стимулированным глюконеогенезом // Здравоохранение Белоруссии. - 1990. - № 6. - С. 62-65.

11. Masłowska A. A., Łukashuk N. K. Effect of alimentary thiamine deficiency on the activity of gluconeogenic key enzymes in rat liver and kidney // Acta Biochimica Polonica. - 1990. - Vol. 37. - N 1. - 129-133.

12. Масловская А. А. Синтез глюкозы тканями крыс при окситиаминном авитаминозе // Паука - практика: Материалы Угродненской областной конференции молодых ученых и специалистов. - Гродно, 1990. - С. 108.